O ESTADO ATUAL DA QUÍMICA DO GÊNERO *RYANIA* (*)

WALTER B. MORS
(Do Instituto de Química Agrícola)

E' peculiar, no conjunto da fitoquímica, a situação da família das Flacourtiáceas. De modo geral, ela é extremamente pobre em substâncias fisiologicamente ativas. Salvam-se os óleos medicamentosos de espécies de *Hydnocarpus*, *Carpotroche* e outros: os chamados óleos de chaulmoogra, de reconhecida importância na terapêutica da lepra. Com exceção dêstes óleos e das substâncias de que vamos tratar adiante, nenhum alcaloide apresenta esta família mas, apenas, como substância ativa, um único glucosídeo, a ginocardina (glucosídeo cianogenético existente na *Gynocardia odorata* e no *Pangium edule*). Tanto mais devem chamar nossa atenção as plantas do gênero *Ryania* porquanto, tôdas venenosas, encerram substâncias interessantíssimas do ponto de vista fitoquímico e toxicológico. Nenhuma foi até hoje inteiramente caracterizada. Com o presente resumo pretendo apresentar pequeno apanhado sôbre o que já se investigou em torno delas.

O gênero *Ryania* VAHL (*Patrisia* RICH.) acha-se representado com umas dez espécies de arbustos e pequenas árvores no norte da América do Sul (Amazônia, Colômbia, Venezuela e Guianas). HUMBOLDT e BONPLAND já mencionaram, em 1820, as qualidades tóxicas das raizes de *Patrisia*

(*) Entregue para publicação em 31/III/1949.

cm 1 2 3 4 SciELO/JBRJ 11 12 13 14 15

affinis (*), empregadas pelos índios do Orinoco. Desde então têm-se mencionado espécies de *Ryania* exparsamente na literatura, sempre, porém, frizando-lhes o emprego como veneno para exterminar cães, jacarés e outros animais.

O interêsse pelas plantas dêste gênero foi reavivado recentemente com a publicação de um trabalho pelos laboratórios da Merck, da autoria de ROGERS, KONIUSZY, SHAVEL JR. e FOLKERS. Êstes autores comunicam que isolaram das raizes de *Ryania speciosa* VAHL, substância com propriedades insecticidas, dando-lhe o nome de *Ryanodina* (10). Ensaios entomológicos com material de espécies de *Ryania* já haviam sido executados entre 1945 e 1947 nos Estados Unidos. A literatura correspondente acha-se citada no trabalho mencionado. Segundo os autores norte-americanos a substância por êles isolada é alcaloide. Entretanto, esta conclusão parece-me precipitada, convindo melhor caracterização.

De qualquer maneira, a publicação em questão vem subitamente pôr em fóco o gênero *Ryania* e suas propriedades tóxicas. O que poucos sabem é que o mesmo já foi, entre nós, objeto de sérios estudos, e que vários cientistas, tanto no Brasil como no estrangeiro, lhe têm dedicado atenção. Parece-me oportuna uma revisão dos conhecimentos já adquiridos sôbre estas plantas. Muitos dos trabalhos realizados se acham publicados como téses avulsas, ou em revistas de difícil acesso, e na maioria em edições já esgotadas.

Vou tentar apresentar breve histórico dos trabalhos até hoje realizados sôbre a química das espécies de *Ryania*, e coordenar as referências antes que a falta de conhecimento possa resultar em confusão.

O início dos trabalhos de ordem química e toxicológica sôbre as plantas do gênero *Ryania* remonta ao ano de 1922 e coube ao Dr. PAUL LE COINTE, então diretor do Museu Comercial do Pará e da Escola de Química Industrial anexa ao

---

(*) *Ryania detada* Mig. (*Patrisia affinis* H.B.K.)

SciELO/JBRJ

mesmo. Em Outubro daquêle ano foi a atenção de LE COINTE chamada para a *Ryania acuminata* por ADOLPHO DUCKE, ao voltar de uma excursão ao médio Tapajoz, de onde trouxera alguns quilos de raizes dessa planta. Esta, conhecida como venenosa pelos índios Mandurucús, tem o nome comum de "mata cachorro" ou "mata calado".

PAUL LE COINTE, tomando a si a investigação do material recebido, conseguiu isolar do seu extrato aquoso uma substância ativa. Declarou tratar-se de um glucosídio pondo-lhe o nome de "ryanina", e observou seus efeitos de tóxico violento sôbre diversos animais. Êstes primeiros resultados e observações foram publicados em 1923 na Revista da Associação Comercial do Pará (3).

S. NAKARAI, professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Kioto, Japão, passando por Belém por ocasião de uma viagem à Amazônia, recebeu de PAUL LE COINTE algum material da planta mencionada e propôs-se a fazer o estudo farmacodinâmico. Os resultados dêste estudo, feito em colaboração com T. SANO, foram publicados em 1928 no Japão (8) e mais tarde (1934) na Alemanha (9). Êstes trabalhos dos cientistas japoneses acham-se acompanhados de estudos anatômicos do material vegetal.

Em 1929 PAUL LE COINTE apresentou os resultados de seus estudos no Boletim da Escola de Química Industrial de Belém (4). Neste trabalho acham-se descritos os processos empregados no isolamento da *ryanina,* o glucosídeo já mencionado, e de uma segunda substância, tida por LE COINTE como sendo um produto de hidrólise da primeira e por êle chamada "ryanetina".

Ambas as substâncias eram ainda bastante impuras e instaveis. A ryanina chegou a ser obtida como massa de cristais em forma de agulhas finas, sendo porém excessivamente higroscópicos e alteraveis ao ar. Naquela ocasião, a ryanetina não foi isolada em estado cristalizado, mas apenas como xarope.

SciELO/JBRJ

Experiências em cães, aos quais as substâncias foram administradas por via oral, levaram Le Cointe à conclusão de que, das duas substâncias, a ryanetina é a mais tóxica. Achou provavel que a ação da ryanina se devia, em última análise, à ryanetina que rapidamente aparece devido ao facil desdobramento da primeira.

Nakarai e Sano (3,4) procederam de modo diferente de Le Cointe para a obtenção dos princípios tóxicos de *Ryania acuminata*. Prepararam um extrato aquoso purificado, e dêle os extrairam por meio de agitação com clorofórmio, de cuja evaporação obtiveram uma massa sólida, clara, de aspecto vítreo, fuzível abaixo de 100°C. Esta substância reduzia a solução de Fehling após a hidrólise, e os autores acreditavam que se tratasse de ryanina, embora não cristalizada. Dificilmente solúvel em água, fornecia uma solução saturada de apenas 0,1 %. Foi com esta solução, tornada fisiológica pela adição de cloreto de sódio, que os autores japoneses realizaram suas experiências em animais, aplicando-a por meio de injeções.

As experiências foram executadas em peixes, sapos, camondongos, coelhos, gatos e cães. As doses mínimas letais variavam de animal para animal. Peixes mostraram-se relativamente resistentes aos venenos da *Ryania*, sucumbindo apenas depois de decorrido um tempo consideravel. Para os outros animais as doses letais eram mínimas, atestando a grande violência do veneno estudado. Na seguinte tabela acham-se resumidos os resultados dessas experiências.

Dose mínima letal de ryanina por 100 g de pêso do animal

Cães	1,0 mg
Gatos	0,1 mg
Sapos	0,1 mg
Camondongos	0,05 mg
Coelhos	0,025mg

De suas experiências concluiram NAKARAI e SANO que a ryanina exerce sua ação primeiro como excitante da respiração, e depois como paralisante. Atua primeiro sôbre os músculos da respiração, provocando espasmos, para depois paralizar o centro respiratório. A morte do animal ocorre por asfixia.

Obrigado por outras ocupações a interromper os estudos sôbre a *Ryania acuminata*, PAUL LE COINTE entregou o assunto a GEORGES BRET, professor contratado na França para a escola de Belém. BRET lançou-se a esta investigação com entusiasmo e chegou a isolar dois glucosídeos, em estado puro, perfeitamente cristalizados e estáveis. A primeira comunicação de GEORGES BRET saiu publicada juntamente com o trabalho de LE COINTE no Boletim da Escola de Química Industrial de Belém (1). Nela vem descrita um nova maneira de extração e a obtenção de dois produtos: um cristalizado (embora instavel) e outro amorfo. BRET admitiu que se tratava provavelmente da ryanina e da ryanetina, respectivamente. Friza, no entanto, que ambos devem ser glucosídeos, se bem que o segundo seja possivelmente produto de degradação do primeiro. O segundo trabalho de GEORGES BRET, sôbre o isolamento dos dois glucosídeos em estado puro, não chegou a ser publicado. Era a intenção do autor incluí-lo no n.º 2 do Boletim da Escola. Êste número, apesar de preparado, nunca foi impresso. Vitoriosa a revolução de 1930, foram supressas as subvenções federais que a Escola de Química Industrial de Belém e muitas outras vinham recebendo, e como consequência foi a mesma obrigada a fechar.

A nota original, porém, em que BRET descreve o procedimento por êle seguido no isolamento dos dois glucosídeos, ficou nas mãos de PAUL LE COINTE a quem o autor a havia entregue antes de deixar o Brasil em 1931. Tendo falecido o Dr. GEORGES BRET em 1939 sem que tivesse tido oportunidade de publicar a nota em aprêço, acho oportuno repro-

duzí-la adiante (2), e faço-o como especial homenagem ao seu autor que, nos poucos anos que entre nós trabalhou, integrou-se como elemento de valor no grupo de PAUL LE COINTE, o pioneiro na Amazônia Brasileira.

Na mesma época (1930) apareceu mais um trabalho sôbre a mesma planta. Publicado na Alemanha por K. W. MERZ (6), não traz fato novo de maior importância. Apenas relata o isolamento de uma nova substância, de carater ácido, e farmacodinamicamente inativa, fusível entre 260 e 270°C, com decomposição. A parte tóxica foi obtida sob forma idêntica à relatada por NAKARAI e SANO, como um corpo vítreo, não cristalizado, sendo que o método de obtenção é essencialmente o empregado por êstes autores.

Mais dois trabalhos devo mencionar nesta minha resenha:

Na Venezuela, R. QUINTERO SERRA e GOMEZ (11) investigaram a *Ryania speciosa* VAHL, segundo uma citação de ROGERS *et al.* na sua publicação sôbre a ryanodina. Infelizmente, não me foi possível obter, apesar de meus esforços, o trabalho dos autores venezuelanos. Assim, sou forçado a limitar-me a esta citação.

Por ocasião do Primeiro Congresso Interamericano de Medicina, realizado no Rio de Janeiro em 1946, K. MEZEY, da Colombia, apresentou uma contribuição sôbre a ação de vários venenos indígenas do seu país, entre os quais êle inclue as folhas de *Ryania dentata* var. *tóxica* DUGAND (7). Relata MEZEY ter isolado o princípio tóxico (glucosí*deo*) cristalizado em agulhas delgadas, e admite tratar-se de ryanina. No entanto, não há elementos que comprovem esta identidade, nem se acha descrito, no trabalho em questão. o processo de obtenção dos cristais. O trabalho de MEZEY sôbre a ação farmacodinâmica da substância é bastante completo e concorda, de modo geral, com as conclusões de NAKARAI com respeito à *R. acuminata*. Só a dose letal mínima, dada em coelhos como 0,015 mg por kg do animal,

SciELO/JBRJ

é muitíssimo menor que as anteriormente mencionadas. No mais, ficou confirmada a ativação transitória da respiração e a morte do animal, 10 a 20 minutos após a injeção da substância, com cessação instantânea da respiração. Também a verificação do abaixamento da pressão sanguínea, pouco antes da morte do animal, concorda com as observações de NAKARAI e SANO.

* * *

Eis em resumo o que se conhece e o que foi feito sôbre a química e farmacodinâmica dos venenos de espécies de *Ryania*. Devemos confessar que se trata apenas de um bom princípio. Muita coisa resta a ser feita e muitas dúvidas devem ser ainda esclarecidas. Assim, nenhuma das substâncias foi ainda perfeitamente caracterizada. A falta de dados precisos não nos permite, por exemplo, decidir, se a "ryanina" isolada por MEZEY das folhas da *R. dentata* var. *tóxica* é a própria ryanina de LE COINTE, proveniente das raizes de *R. acuminata*. Enquanto que NAKARAI e SANO afirmam ter trabalhado com *ryanina*, BRET (1) é da opinião que a substância por êles obtida era em verdade a ryanetina. Enquanto o primeiro trabalho de LE COINTE (4) leva a crer que no caso de ryanetina se trata do aglucon da ryanina, já BRET (1, 2) esclarece tratar-se de dois glucosídios. MEZEY inclue a *R. dentata* var. *tóxica* no seu trabalho entre "venenos de flecha" dos índios colombianos. Êle mesmo, porém, admite que não pode ter certeza de que a planta haja sido usada, de fato, como tal. A mim isso parece improvavel, já que não há menção alguma, em tôda a literatura, sôbre o emprego dos venenos de *Ryania* para tal fim. O próprio Dr. PAUL LE COINTE comunicou-me (5) que nunca ouviu dizer que a raiz de *Ryania* fosse empregada como veneno de flecha, não constando esta aplicação nem no rio Tapajoz, nem tão pouco no rio Acre, onde a raiz é chamada "Capanço".

SciELO/JBRJ

E assim permanecem os pontos obscuros que só futuros estudos poderão aclarar. Não resta dúvida, porém, que um bom princípio existe nas investigações em torno de um gênero de plantas tão interessante como o é *Ryania*.

Podemos nos orgulhar do fato de uma bôa parte dos estudos ter sido realizada entre nós, por Paul Le Cointe e sua escola. E' com imensa satisfação que dou ao trabalho que segue, 20 anos após sua realização, o merecido lugar na literatura.

Ao Dr. Paul Le Cointe quero aqui expressar os meus sinceros agradecimentos pelas valiosas informações fornecidas, sem as quais a presente reunião de dados não teria sido possível. Também o trabalho de Georges Bret, que se acha publicado adiante, e os dados biográficos do autor nêle incluidos devo à gentileza do Dr. Paul Le Cointe.

* * *

BIBLIOGRAFIA

1) Bret, G. — Estudo químico dos glucosides da raiz da *Ryania acuminata*. Bol. Esc. Chim. Ind. (Belém) N.º 1, pg. 48-50 (1929).

2) Bret, G. — Sur la préparation des glucosides de la racine de *Ryania acuminata*. RODRIGUESIA, Ano XI N.º 24, pg. 27-29 (1949).

3) Le Cointe, P. — Rev. Assoc. Com. Pará, N.º 22 (1923).

4) Le Cointe, P. — O princípio ativo das plantas do gênero *Ryania ou Patrisia*. (Flacourtiaceas). Bol. Esc. Chim. Ind. (Belém) N.º 1, pg. 43-47 (1929).

5) Le Cointe, P. — Comunicação particular (1948).

6) Merz, K. W. — Über Bestandteile einer bisher unbekannten Droge (*Patrisia acuminata*). Arch. Pharm. *268*, 592-593 (1930).

7) Mezey, K. — Venenos de flecha de Colombia. Rev. Acad. Colomb. Ciencias Exactas, Fis. y Nat., vol. VIII, N.º 27, pg. 319-323 (1947).

cm 1 2 3 4 SciELO/JBRJ 11 12 13 14 15

8) NAKARAI, S. & SANO, T. — Poisonous constituents of *Ryania acuminata*. J. Pharm. Soc. Japan *48* (N.º 561), 157-161 (1928).
Chem. Abstr. *23*, 3050 (1929).

9) NAKARAI, S. & SANO, T. — Toxicologische Untersuchung über giftige Bestandteile von *Ryania acuminata*. Arch. Pharm. *272*, 1-4 (1934).

10) ROGERS, E. F., KONIUSZY, F. R., SHAVEL JR., J. & FOLKERS, K. — Plant insecticides. I. Ryanodine, a new alkaloid from *Ryania speciosa* VAHL. J. Am. Chem. Soc. *70*, 3.086-3.088 (1948).

11) SERRA, R. Q. & GOMEZ — Tése, Universidade Central de Venezuela, Caracas (1939).

cm 1 2 3 4 SciELO/JBRJ 11 12 13 14